

EL ESTUDIO INVEST DIEZ AÑOS DESPUÉS, TRÍO DE ASES PARA PEPINE

THE INVEST TRIAL AFTER TEN YEARS; THREE ACES FOR PEPINE

MSc.Dr. Arnaldo Rodríguez León¹, Dr. José R. Nodarse Valdivia^{2*}, Dr. Francisco L. Moreno-Martínez^{3*}

1. Especialista de I y II Grados en Cardiología. Máster en Actividad Física en la Comunidad. Diplomado en Electrofisiología y Estimulación Cardíaca. Profesor Auxiliar. Hospital Universitario "Dr. Celestino Hernández Robau". Villa Clara, Cuba.
2. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Cardiología.
3. Especialista de I y II Grados en Cardiología. Máster en Urgencias Médicas. Diplomado en Cuidados Intensivos de Adultos. Profesor Asistente.

* Unidad de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. Cardiocentro "Ernesto Che Guevara". Villa Clara, Cuba.

Palabras clave: Estudio INVEST, Hipertensión, Angina Pectoris, Bloqueadores de los Canales de Calcio

Key words: INVEST Trial, Hypertension, Angina Pectoris, Calcium Channel Blockers

Recibido: 31 de marzo de 2012

Aceptado para su publicación: 10 de mayo de 2012

Full English text of this article is also available

Señor Editor:

En los últimos meses del año 1999, jóvenes cardiólogos se encontraban inmersos en la Proyección Comunitaria de la Cardiología (PROCCARD). Su entusiasmo con la prevención cardiovascular, se debía al rotundo éxito obtenido por el eminente cardiólogo español Valentín Fuster Carulla en los Estados Unidos de América (EUA), por sus novedosos conceptos sobre la "placa de ateroma vulnerable" en la patogénesis de la cardiopatía isquémica, los cuales enriquecieron la Cardiología Intervencionista, y reafirmaron la importancia del control de los factores de riesgo coronario, para prevenirla.

El Dr. Fuster no tuvo el más mínimo pudor de plan-

tear sus postulados ante eminentes y reconocidas personalidades, como lo eran Eugene Braunwald o Spencer L. King, en las nunca olvidadas "Conversaciones de Cardona"; por ello, y como reconocimiento a sus investigaciones le fue otorgado, en el año 1996, el Premio Príncipe de Asturias de Investigación Científica y Técnica¹.

En medio de ese avatar varios profesionales fueron seleccionados por la Dirección de Salud Pública para participar en el Estudio INVEST (*INTERNATIONAL Verapamil Study*), diseñado por el talentoso cardiólogo de la Universidad de la Florida (UF), Carl J. Pepine. En este estudio participaron 862 centros de 14 países, cuyo objetivo principal no era otro que comparar la efectividad de los bloqueadores de los canales de calcio (BCC) ante los betabloqueadores (BB), en pacientes de origen hispano mayores de 50 años, con cardiopatía isquémica crónica e hipertensión arterial (HTA). Eran años de gran auge para otros fármacos vasodilatadores que competían con los BCC; sin embargo, Pepine tenía la "corazonada", hipótesis estrictamente

✉ A Rodríguez León
Hospital Universitario "Dr. Celestino Hernández Robau"
Cuba s/n, entre Barcelona y Hospital
Santa Clara, CP 50200, Villa Clara, Cuba.
Correos electrónicos: ardquez@capiro.vcl.sld.cu,
ardquez67@yahoo.es

cardiológica, de que al ubicar en ambos grupos altrandolapril, los BCC podrían ser tan efectivos como los BB para el control de la tensión arterial y consecuentemente, del número de episodios de angina y de sucesos cardiovasculares fatales, lo cual fue una de las sorpresas agradables encontrada en los resultados². ¡Primer As de Pepine!

A pesar de la manera tan minuciosa en que todo había sido planificado, surge en medio del período de reclutamiento de casos un inconveniente desagradable: la posibilidad de que el número de pacientes no llegara a los 20.000 esperados; no había tiempo entonces para replantear el estudio, ni volver a reunirse con los investigadores que trabajaban a distancia, nuevamente Pepine debe acudir a un as de triunfo, una carta ganadora para algunos; para otros, la intuición sin temor a la crítica, y propone, la idea lógica pero atrevida, en medio de una reunión de trabajo en plena UF, de invitar a Cuba. Muchos de los allí presentes al oírlo, se marcharon, pero sus principales colaboradores permanecieron firmes; según uno de ellos, su actitud era la de una persona muy segura de lo que hacía: colocó el jazz “*Rhapsody in blue*” de George Gershwin, se sentó y pronunció una frase muy sublime para los cubanos... “*They will come back*” (Ellos regresarán). A los pocos días recibía la autorización para viajar a Cuba, tarea encomendada a uno de sus ayudantes.

Por primera vez en la historia de la Revolución se realizaba un estudio conjunto entre la UF y una institución cubana, en este caso, el Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular de La Habana. El principal investigador por nuestra parte, fue el Profesor Dr. David García Barreto, por sus reconocidos méritos profesionales y vastos conocimientos en Farmacología y Cardiología; sin descanso alguno organizó un excelente equipo de trabajo, joven e inexperto pero ávido de enseñanzas; transmitió la necesaria confianza; adiestró a sus colaboradores en los más disímiles temas y multiplicó conocimientos, que aún hoy permanecen como una escuela, de esta forma Cuba lograba reclutar en menos de un año a 1872 pacientes, segundo lugar que ocupó detrás de los EUA, y que daba crédito a su reconocido prestigio en la organización de la atención primaria de salud. Finalmente, la muestra del INVEST llegó a 22.576 pacientes gracias a la participación de nuestra nación, esto hizo que se convirtiera en el mayor ensayo de pacientes hipertensos con cardiopatía isquémica hasta la fecha³⁻⁴. ¡Segundo As de Pepine!

Muchas fueron las novedades en esta investigación que llevaron a considerarla como el modelo moderno para los megaestudios, entre ellas se podrían mencionar el reclutamiento de casos realizado directamente a

través de Internet, y la utilización, por primera vez, de un ordenador, quizás el primer investigador no humano de la historia, el cual realizaría la aleatorización de casos con la salvedad de que los pacientes que presentaban alguna enfermedad obstructiva bronquial crónica serían ubicados directamente en el grupo de BCC, al mismo tiempo, estos podrían realizar cualquier consulta sobre interacciones medicamentosas o actualizarse sobre los más disímiles estudios, además de facilitar la distribución de medicamentos y el control a distancia de más de 800 centros diferentes; no existía probabilidad alguna de que alguien se atreviera a contradecir a Pepine.

Murray Campbell, eminente programador y matemático de la IBM (*International Business Machine*), y diseñador además, de *Deep Blue*; en el 2007, diez años después de que hubiera derrotado durante el segundo encuentro al campeón mundial de ajedrez Garry Kasparov, negaba la posibilidad de una revancha porque había decidido comenzar un proyecto en la salud pública⁵. ¿Será que alguien duda que haya sido el potente y novedoso ordenador del INVEST? La realidad estriba en que hoy *Deep Blue* está en un museo y el INVEST, en un cofre dorado para la ciencia, por lo que su autor lo considera uno de sus principales logros en su carrera y el mejor de los homenajes para su mentor, Pepine padre, quien con su frase “*mira siempre al futuro hijo*”, lo educó como investigador desde el hogar⁶.

Sin embargo, uno de los aspectos más interesante de esta investigación, lo fue precisamente, que por primera vez el diseño contemplaba que todos los pacientes tuvieran HTA y cardiopatía isquémica crónica, pero ¿por qué seleccionar una población hispana para el INVEST?

Sin dudas, Pepine debió moverse en un escenario que pudiera parecer sencillo para un político, un etnólogo o hasta para un cazador de talentos del béisbol rentado. Cada uno de ellos por separado tenía muy bien enfocado su papel en lo que a cuestiones étnicas se refiere, según su radio de acción; sin embargo, Pepine acertadamente, como investigador, fue especialmente selectivo y dio crédito por medio del lenguaje imparcial de la ciencia al fenómeno creciente de la “*Hispanidad en los Estados Unidos*”, bajo este original concepto demográfico, nunca antes aplicado en un estudio multicéntrico, auguraba que los resultados del INVEST serían válidos para las futuras generaciones sin un seguimiento costoso y estricto, como el realizado a la población de Framingham, y el tiempo le dio la razón^{2-4,7}. ¡Tercer As de Pepine!

Después de diez años de ser publicados los primeros resultados del INVEST, aún nos conmueven por su vigencia; la HTA es uno de los principales problemas de salud en el mundo y en la América hispana, la misma que este acreditado investigador convirtió en protagonista; se concibe en la actualidad como una epidemia en progreso que podría adquirir un carácter acelerado de consecuencias impredecibles, de no tomarse medidas que involucren la participación activa de los estados a través de políticas sanitarias de gran alcance en la sociedad, sin necesidad de esperar por el VIII Reporte de HTA⁸⁻¹⁰.

Agradecemos infinitamente desde aquí la posibilidad que entonces se nos dio de pertenecer a un proyecto tan importante para la ciencia, y trabajar bajo la tutela de uno de nuestros más queridos profesores que también nos educó en la cultura investigativa y editorial, el Dr. David García Barreto. Otro merecido reconocimiento lo tiene, la ayuda prestada entonces por el Director del Cardiocentro "Ernesto Che Guevara", Dr. Raúl Dueñas Fernández, en la comunicación y seguimiento a distancia de los pacientes, lo cual permitió garantizar la calidad de la muestra de la provincia de Villa Clara, la segunda mayor del país detrás de La Habana⁴.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fuster V. Manejo de la angina estable y el infarto del miocardio. En: *Cardiopatía Isquémica*. Braunwald E, Fuster V, King S. ed. Cardona 1995;63-83.
2. Pepine CJ. Introduction: The European INVESTigators Meeting. *Clin Cardiol*. 2001;24(11 Suppl):A6.
3. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, *et al*. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease: the International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomised trial. *JAMA*. 2003;290(21):2805-16.
4. Nodarse Valdivia JR, Rodríguez León A, Moreno-Martínez FL, Ramírez Gómez JI, Márquez Espino Y, López Bernal OJ. Comparación de estrategias terapéuticas para el control de la tensión arterial y la angina de pecho en pacientes con hipertensión arterial y cardiopatía isquémica crónica en la provincia de Villa Clara. Apéndice del estudio INVEST. *CorSalud* [Internet]. 2011 [citado 5 Mar 2011];3(2): [aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://www.corsalud.sld.cu/pdf/2011/v3n2a11pdf/comparacion.pdf>
5. Andrews R. A decade after Kasparov's defeat, Deep Blue coder relives victory. [Internet]. 2007 [citado 2 Abril 2012]. Disponible en: http://www.wired.com/science/discoveries/news/2007/05/murraycampbell_ga
6. Carl J. Pepine, MD, talks with *Cardiology Today* about his career, lifestyle. [Internet]. 2008 [citado 2 Abril 2012]. Disponible en: <http://www.cardiologytoday.com/view.aspx?rid=29646>
7. Ramírez R. La población hispana en Estados Unidos: 2010. [Internet] [citado 2 Abril 2012]. Disponible en: <http://www.spainuscc.org/ViewSecureDocument.aspx?MediaLibraryID=5738>
8. Rodríguez León A. Hipertensión arterial: un reto de salud. *Periódico CCS*. [Internet]. 2011 [citado 6 Mar 2012]; [aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.ciudadccs.info/?p=222802>.
9. Ordunez-García P. Salud cardiovascular en las Américas: construyendo un plan de acción regional. *Avances Cardiol*. 2011;31(2):193-200.
10. Price ET, Pacanowski MA, Martin MA, Cooper-DeHoff RM, Pepine CJ, Zineh I, Johnson JA. Liver X receptor alpha gene polymorphisms and variable cardiovascular outcomes in patients treated with antihypertensive therapy: results from the INVEST-GENES study. *Pharmacogenet Genomics*. 2011; 21(6):333-40.